

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Display Selected Full 
Print/Save Selected	Send Results

1. ☒ 27/19/1

003757764

WPI Acc No: 1983-753975/198336

XRAM Acc No: C83-084576

XRPX Acc No: N83-155931

Prolonged release drug implant esp. for aminoglycoside antibiotics - e.g. gentamycin in which active ingredient is compressed with calcium phosphate used esp. for local antibacterial treatment

Patent Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: DINGELDEIN E; KIRCHLECHN R; ORTH D; WAHLIG H

Number of Countries: 016 Number of Patents: 008

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3206726	A	19830901				198336 B
EP 87662	A	19830907				198337
AU 8310240	A	19830901				198342
JP 58157715	A	19830919				198343
DK 8300883	A	19831031				198350
HU 28311	T	19831228				198406
ZA 8301223	A	19830927	ZA 831223	A	19830223	198406
ES 8404179	A	19840716				198438

Priority Applications (No Type Date): DE 3206726 A 19820225

Cited Patents: EP 3979; EP 58867; EP 61108; EP 6902; FR 2438479

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3206726	A		19		
EP 87662	A	G			

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

Abstract (Basic): DE 3206726 A

Implantable and absorbable drug depot comprises powdered tricalcium phosphate compressed with the active substances and, optionally, a binding agent.

The active ingredient is pref. a poorly soluble substance, esp. an amino-glycoside antibiotic (esp. gentamycin) in the form of a poorly water-soluble salt. The tricalcium phosphate pref. has a particle size of 0.5-50 micron, the active substance is pref. used in amt. 0.2-20 wt.%, the binding agent (if present) is pref. used in amt. 1-20 wt.%, and compression is pref. effected at room temp. to ca 200 deg.C and under a pressure of ca 5-1200 bar.

Prolonged release implantates partic. suitable for use with aminoglycoside antibiotics (esp. gentamicin), esp. for local antibacterial treatment and prophylaxis e.g. in contaminated extensive soft-tissue wounds, open bone fractures, infected wound cavities etc.

The compsns. are simple and economical to produce, and give safe and reproducible controlled drug release without the addition of release-control agents.

Title Terms: PROLONG; RELEASE; DRUG; IMPLANT; AMINO; GLYCOSIDE; ANTIBIOTIC; GENTAMYCIN; ACTIVE; INGREDIENT; COMPRESS; CALCIUM; PHOSPHATE; LOCAL;

ANTIBACTERIAL; TREAT

Derwent Class: B05; B07; P32; P33; P34

International Patent Class (Additional): A61F-001/00; A61J-003/10;

A61K-009/00; A61K-031/71; A61K-047/00; A61L-015/00

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-Z; B05-B02A3; B11-C04A; B12-M10; B12-M11

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F113 F121 F123 F199 G037 G563 H1
H101 H102 H121 H122 H161 H162 H181 H182 H4 H403 H405 H422 H424 H461
H481 H482 H5 H522 H523 H8 J011 J361 K0 L8 L811 L812 L814 L817 L818
L819 L821 L822 L831 L834 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M273
M280 M281 M282 M311 M312 M313 M321 M322 M323 M331 M332 M340 M342
M343 M373 M383 M391 M392 M393 M413 M431 M510 M522 M523 M530 M540
M640 M650 M782 M903 N103 P220 P232 P942 R032 R038 R052 V0 V010 V040
V071 V141 V160 V190

02 G013 G019 G100 H6 H602 H608 H642 K0 L2 L240 L299 M280 M315 M321 M332
M342 M383 M391 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M650 M782 M903 M910
N103 P220 P942 R032 R038 R052

03 D014 D022 D601 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J012 J1
J171 J3 J331 M210 M211 M240 M272 M281 M311 M321 M342 M372 M391 M412
M431 M511 M520 M531 M540 M782 M903 M910 N103 P420 P942 R032 R038
R052

04 D012 D013 D940 G013 G100 H1 H101 H103 H122 H141 J0 J013 J1 J172 J3
J331 K0 L9 L910 M210 M211 M273 M281 M311 M313 M321 M332 M342 M343
M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M903 M910
N103 P633 P942 R032 R038 R052

05 A220 A940 B115 B701 B713 B720 B815 B831 C108 C802 C803 C804 C805
C807 M411 M431 M782 M903 M910 N103 P942 R032 R038 R052

07 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F113 F123 G037 G563 H1 H102 H121
H4 H405 H423 H463 H481 H5 H522 H8 J4 J411 K0 L2 L250 L299 L8 L814
L818 L822 L831 L834 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M273 M281
M311 M321 M342 M373 M391 M413 M431 M510 M522 M530 M541 M782 M903
M910 N103 P220 P942 R032 R038 R052 V0 V192

08 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H122 H162
H181 H4 H405 H423 H461 H481 H5 H522 H8 K0 L8 L814 L817 L821 L834 M1
M126 M129 M141 M149 M280 M311 M322 M342 M373 M392 M413 M431 M510
M522 M530 M541 M782 M903 M910 N103 P220 P942 R032 R038 R052 V0 V200

Chemical Fragment Codes (M6):

06 M903 P220 P232 P420 P633 P942 R032 R038 R052 R111 R220

Derwent Registry Numbers: 0076-U; 0095-U; 0149-U; 0180-U; 1757-U; 2067-U

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="button" value="Print/Save Selected"/>	<input type="button" value="Send Results"/>	<input type="button" value="Display Selected"/>	Format
					Full <input type="checkbox"/>

© 2001 The Dialog Corporation plc

(19)



Eur päisches Patentamt
European Pat nt Office
Offic eur péen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 087 662
A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer:-- 83101370.1 . . .

(22) Anmeldetag: 12.02.83

(51) Int. Cl.²: **A 61 K 9/22**
A 61 F 1/00
//A61L17/00

(30) Priorität: 25.02.82 DE 3206726

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.09.83 Patentblatt 83/36

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter
Haftung
Frankfurter Strasse 250
D-6100 Darmstadt(DE)

(72) Erfinder: Kirchlechner, Richard, Dr.
Im Sennfeld 19
D-8200 Rosenheim(DE)

(72) Erfinder: Orth, Dieter, Dr.
Carl-Ulrich-Strasse 35
D-6100 Darmstadt(DE)

(72) Erfinder: Dingeldein, Elvira, Dr.
Am Spitzenpfad 9
D-6072 Dreieich(DE)

(72) Erfinder: Wahlig, Helmut, Dr.
Roemheldweg 16
D-6100 Darmstadt(DE)

(54) Pharmakadepot.

(57) Ein implantierbares und im Körper resorbierbares Pharmakadepot, das insbesondere zur lokalen Bekämpfung von Krankheiten dient, wird durch Verpressen eines schwerlöslichen Wirkstoffs mit pulverförmigem Tricalciumphosphat und gegebenenfalls einem Bindemittel erhalten.

EP 0 087 662 A1

- 1 -

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
Darmstadt

Pharmakadepot

Die Erfindung betrifft ein implantierbares und im Körper resorbierbares Pharmakadepot auf Basis von Tricalciumphosphat.

- 5 Aus der deutschen Offenlegungsschrift 2807132 ist ein Pharmakadepot auf Basis von Tricalciumphosphat bekannt, bei dem ein Wirkstoff in die Poren einer gesinterten Tricalciumphosphatmatrix eingelagert ist. Zur Verbesserung der protrahierten Freisetzung werden die Poren
10 anschließend mit einem Hilfsstoff verschlossen.

Nach der deutschen Offenlegungsschrift 28 07 132 ist es auch bekannt, pulverförmiges Tricalciumphosphat zusammen mit einem Wirkstoff und einem Hilfsstoff zur Steuerung der Freigabekinetik zu verpressen.

- 15 Aus der deutschen Offenlegungsschrift 2843963 ist ein Pharmakadepot auf Basis von Kollagen bekannt, bei dem Kollagen zusammen mit einem bioresorbierbaren Bindemittel für Kollagen und einem Wirkstoff verpreßt wird, wobei zusätzlich auch Tricalciumphosphat enthalten sein
20 kann.

Diese Formen haben jedoch den Nachteil, daß einmal die Herstellung kompliziert und teuer ist und daß zum anderen auch die Steuerung der Freigabe des Wirkstoffs nur schwer zu beherrschen ist.

5 Es bestand daher die Aufgabe, ein Pharmakadepot zu finden, das nicht nur einfach und preiswert herzustellen ist, sondern das es auch erlaubt, die Pharmakaabgabekinetik in zuverlässiger und reproduzierbarer Weise zu steuern.

10 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß pulverförmiges Tricalciumphosphat entweder direkt oder mit Hilfe eines Bindemittels, jedoch ohne Zusatz eines die Freigabekinetik steuernden Hilfsstoffes, mit Wirkstoffen verpreßt werden kann, wobei ein Pharmakadepot entsteht, das im Körper implantiert seine Form zunächst
15 behält und den Wirkstoff protrahiert freisetzt, auf lange Sicht jedoch im Körper resorbiert wird.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein implantierbares und im Körper resorbierbares Pharmakadepot auf der
20 Basis von Tricalciumphosphat, das dadurch gekennzeichnet ist, daß pulverförmiges Tricalciumphosphat mit dem Wirkstoff und gegebenenfalls einem Bindemittel verpreßt ist.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur
25 Herstellung eines solchen Pharmakadepots.

Als Wirkstoff sind insbesondere schwer wasserlösliche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe in Form eines schwer wasserlöslichen Salzes geeignet. So können z. B. die besonders bevorzugten Aminoglycosidantibiotika, wie beispielsweise Gentamycin, mit Phosphorsäureestern von
30 Flavanoiden, wie beispielsweise dem Hesperidinphosphor-

säurester (auch einfach als Hesperidinphosphorsäure bezeichnet), zu schwerlöslichen Salzen umgesetzt werden. Als schwerlösliche Salze beispielsweise des Gentamycins sind weiterhin z. B. das Laurylsulfat und das Pamoat zu nennen.

Da das Antibiotikum Gentamycin bekanntlich keine einheitliche Substanz ist, sondern ein Gemisch der Verbindungen Gentamycin C1, Gentamycin C2 und Gentamycin Cla darstellt, sind auch die genannten Salze in der Regel keine einheitlichen Substanzen sondern Gemische. Da außerdem die Aminoglykosidantibiotika mehrere basische Stickstoffatome enthalten und da andererseits Hesperidinphosphorsäure (= Hesperidin-5,3'-diphosphorsäureester) und Pamoasäure (= 4,4'-Methylen-bis-(3-hydroxy-2-naphthoesäure) zweibasische Säuren sind, besteht außerdem die Möglichkeit, daß sich saure, neutrale und/oder basische Salze bilden. Alle diese möglichen Salze und ihre Gemische untereinander sind in den Definitionen "Hesperidinphosphat", "Laurylsulfat" und "Pamoat" eingeschlossen.

Bevorzugt sind die neutralen Salze und diese enthaltende Gemische. Im Falle des Gentamycinlaurylsulfats ist das Salz aus 1 mol Gentamycin und 5 mol Laurylschwefelsäure bevorzugt. Im Falle des Gentamycinhesperidinphosphat das Salz aus 2 mol Gentamycin und 5 mol Hesperidinphosphorsäure.

Die erfindungsgemäß verwendbaren schwer löslichen Salze können in an sich bekannter Weise hergestellt werden etwa durch Zusammengeben einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Aminoglykosidsalzes (z. B. Gentamycinsulfat) und einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Salzes der fraglichen Säure (z. B. Dinatriumsalz

des Hesperidin-5,3'-diphosphorsäureesters, Natrium-
laurylsulfat, Dinatriumpamoat), zweckmäßig unter
Rühren bei Raumtemperatur. Die gewünschten, in Wasser
schwer löslichen Salze können nach ihrer Bildung durch
5 Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen rein
erhalten werden.

Der Begriff Tricalciumphosphat, der in der vorliegenden
Anmeldung gebraucht wird, ist als Oberbegriff zu einer
Anzahl von verschiedenen, im wesentlichen durch die che-
10 mische Formel $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ zu beschreibenden Materialien zu
verstehen, wobei das Verhältnis Calcium zu Phosphor an-
nähernd 3 : 2 beträgt. Neben den reinen Tricalciumphos-
phaten wie z. B. α - oder β -Whitlockit sollen jedoch auch
die nur annähernd durch diese Formel zu beschreibenden
15 Materialien wie z. B. Apatite oder Phosphorit umfaßt
sein. Auf jeden Fall soll das Tricalciumphosphat im
Körper resorbierbar sein.

Dieses Tricalciumphosphat wird in Pulverform eingesetzt,
d. h. in einer Teilchengröße von etwa 0,5 bis etwa
20 50 μm , bevorzugt in einer Teilchengröße von etwa
0,5 bis etwa 20 μm . Auch die Wirkstoffe werden vorzugs-
weise in fein zerteilter, z. B. mikronisierter Form ein-
gesetzt, falls dies möglich ist.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Depots werden das
25 Tricalciumphosphat und der Wirkstoff innig gemischt und
dann verpreßt. Bei einigen der Wirkstoffe, wie z. B. dem
Gentamycinlaurylsulfat, das in reiner Form eine wachs-
artige Konsistenz aufweist, kann auf die Zugabe eines
Bindemittels völlig verzichtet werden. Trotzdem werden
30 beim Verpressen formstabile Körper erhalten, die auch
nach dem Einbringen in den Körper ihre Form behalten.
Diese Zubereitungen, die auch eine sehr gute Freigabe-
kinetik zeigen, sind daher bevorzugt.

In anderen Fällen, z. B. beim Hesperidinphosphat oder dem Pamoat oder gegebenenfalls mit anderen Wirkstoffen werden zwar auch beim Verpressen stabile Formkörper erhalten, die jedoch beim Einbringen in Körperflüssigkeit leicht zerfallen. Durch Zugabe eines Bindemittels können jedoch auch hier stabile Depots erhalten werden. Geeignet sind Bindemittel, die sowohl körperverträglich als auch im Körper resorbierbar sind und dem verpreßten Depot zumindest so lange eine gewisse Stabilität im Körper verleihen, wie eine kontrollierte Freigabe von Wirkstoff aus dem Depot erwünscht ist.

Geeignete Bindemittel sind z. B. organische Bindemittel, wie z. B. Abbauprodukte des Kollagens oder Elastin. Überraschend vorteilhaft ist als Bindemittel jedoch auch Calciumsulfat zu verwenden, das wegen seiner guten Verträglichkeit, des geringen Preises wegen und wegen der sehr guten Freisetzungseigenschaften eines der bevorzugten Bindemittel darstellt.

Wenn Bindemittel eingesetzt werden, so werden in der Regel etwa 1 - 20 Gew.%, vorzugsweise etwa 3 - 10 %, insbesondere etwa 5 % verwendet. Die Verarbeitungsbedingungen, d. h. Druck und Temperatur beim Verpressen, richten sich im wesentlichen nach der Art des verwendeten Bindemittels. Falls ohne Bindemittel oder mit Calciumsulfat als Bindemittel verpreßt wird, kann in der Regel bei Raumtemperatur und Drucken von bis zu mehreren hundert bar in der Regel etwa 5 - 1200 bar, verpreßt werden, vorzugsweise bei etwa 100 - 800 bar.

Die Temperatur kann - abhängig von der Wärmestabilität des Wirkstoffes und des Bindemittels - in weiten Grenzen variiert werden. Soll das Bindemittel ein Proteinmaterial sein, z. B. ein hydrolysiertes Kollagen oder Elastin mit Mole-

kulargewichten von etwa 2500 - 4000, dann sind Temperaturen von etwa 40 - 90 °C, vorzugsweise von 60 - 85 °C vorteilhaft.

- 5 Der Ausdruck "Wirkstoff" wird in einem sehr breiten Sinne gebraucht und umfaßt alle Artikel, die auf parenteralem Wege für die Heilung, Linderung, Behandlung und/oder Verhinderung von Gesundheitsstörungen bei Mensch und Tier vorgesehen sind oder die eine Funktion des Körpers von Mensch oder Tier zu beeinflussen vermögen.
- 10 Vor allem sind antibakterielle Wirkstoffe verschiedener Art, insbesondere Antibiotika, zu nennen. Ihr Wirkungsspektrum soll grampositive oder gramnegative Erreger oder vorzugsweise beide Gruppen umfassen. Möglichst sollen die Wirkstoffe bei den Erregern keine oder nur eine verzögerte
- 15 Resistenz hervorrufen. Unter den antibakteriellen Wirkstoffen seien folgende Antibiotika beispielsweise herausgegriffen:
- 20 Aminoglykosid-Antibiotika wie Amikacin, Butirosin, Didesoxykanamycin B (DKB), Fortimycin, Gentamycin, Kanamycin, Lividomycin, Neomycin, Netilmicin, Ribostamycin, Sagamycine, Seldomycine und deren Epimere, Sisomicin, Sorbistin, Tobramycin, Streptomycine; Lincomycine wie Clindamycin, Lincomycin und Rifamycine wie Rifampicin und Rifamycin.
- 25 Die Aminoglykosid-Antibiotika, insbesondere Gentamycin, sind dabei wegen ihres breiten antibakteriellen Spektrums besonders geeignet. Insbesondere werden die schwerlöslichen Salze dieser Wirkstoffe bevorzugt.
- 30 Es ist auch möglich, zwei oder mehrere dieser Antibiotika miteinander zu kombinieren, z.B. Gentamycin mit Clindamycin; auch Kombinationen dieser Antibiotika mit anderen Wirkstoffen, z.B. mit Antiseptika, sind geeignet.

Bevorzugt sind auch andere Wirkstoffe, z.B. Antiseptika (wie Bromchlorophen, Hexetidin, Buclosamid, Salicylsäure, Cer-nitrat, Chlorhexidin, 5-Chlor-8-hydroxychinolin, Kupfer-8-hydroxy-chinolat, Acridinorange, Undecensäure, 5 Undecoyliumchlorid, Silbersalze wie Silber-sulfadiazin, Mafenid, Nitrofurazon, Cloflucarban, Tribromsalan, Taurolin, Noxythiolin), Tuberkulostatika wie z.B. Streptomycin, Rifamycine und Isonicotinsäurehydrazid, ferner Entzündungshemmer (wie Salicylate, Phenylbutazone, 10 Indomethacin, Ibuprofen, p-Aminophenolderivate [z.B. Acetaminophen], Pyrazolone, Hydrocortisonpalmitat) sowie Cytostatika (wie Methotrexat, Fluorouracil, Vinblastin, Doxorubicin, Prednison). Gegebenenfalls können auch Wirkstoffe verschiedener Indikationsrichtungen 15 miteinander kombiniert werden.

Die Menge des zuzusetzenden Wirkstoffs kann in weiten Bereichen variiert werden und hängt im wesentlichen von seiner Aktivität ab. Im allgemeinen liegt die Menge des Wirkstoffes zwischen etwa 0,2 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise bei 20 etwa 5 - 15 Gew.-%, bezogen auf das Wirkstoffdepot.

Diese Angaben sind auf den Wirkstoff selbst bezogen. Wird ein schwer lösliches Derivat eines Wirkstoffs verwendet, z. B. die bevorzugten Laurylsulfate, Hesperidinphosphate oder Pamoate, so ist die Menge entsprechend höher, da z. 25 B. das Gentamycinlaurylsulfat nur 26 % Gentamycinbase enthält, das Gentamycinhesperidinphosphat gar nur 13 % Gentamycinbase.

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Depot kann in an sich bekannter Weise entweder in vitro, z. B. durch Elution mit Wasser oder wässrigen Pufferlösungen oder 30 tierischem oder menschlichem Serum, bestimmt werden oder

in vivo nach Implantation durch Messen der Ausscheidung im Urin oder durch Messen der zeitlichen Veränderung der Konzentration im Serum oder in Geweben.

5 Es hat sich gezeigt, daß insbesondere schwer lösliche Wirkstoffe bzw. schwer lösliche Derivate von Wirkstoffen wie z. B. das Gentamycinlaurylsulfat, das Hesperidinphosphat und das Pamoat eine sehr vorteilhafte Freisetzungskinetik besitzen. Die Freisetzung steigt dabei zunächst von relativ geringen Werten zu einer über einen
10 langen Zeitraum gleich bleibenden Freisetzung von gut wirksamen Konzentrationen an, um dann nach Erschöpfung des Depots wieder abzufallen. Falls es erwünscht ist, auch in der Startphase eine hohe oder gar höhere Wirkstoffkonzentration in der Umgebung des Depots zu erzeugen,
15 hat es sich als vorteilhaft erwiesen, neben dem schwer löslichen Wirkstoff noch eine ausreichende Menge des Wirkstoffes in leicht löslicher Form beizumischen.

Z. B. kann durch ein Depot, das eine Mischung von etwa 10 Gew.% (bezogen auf die freie Base) Gentamycin Laurylsulfat und etwa 2 - 5 % Gentamycinsulfat enthält, eine
20 Freisetzung erreicht werden, bei der anfänglich eine relativ hohe Wirkstoffkonzentration erzielt werden, die dann zu einer gleichbleibend hohen und gut wirksamen Konzentration abfällt.

25 Mit dem Ausdruck "schwer löslicher Wirkstoff" ist in der Regel ein Wirkstoff zu verstehen, der eine Löslichkeit von etwa 1 - 1000 mg/l besitzt. Diese absolute Löslichkeit gibt jedoch nur einen groben Anhaltspunkt und kann im Einzelfall sowohl über- als auch unterschritten werden. Entscheidend ist, daß die Löslichkeit in einem bestimmten Verhält-
30

nis zur wirksamen Menge des betreffenden Wirkstoffes steht. Bei Wirkstoffen, die in äußerst geringen Mengen wirksam sind, bedeutet "schwerlöslich" im Sinne dieser Erfindung eine sehr viel niedrigere absolute Löslichkeit als bei
5 Wirkstoffen, die erst in größeren Konzentrationen wirksam werden. In der Regel sollte ein schwerlöslicher Wirkstoff im Sinne dieser Erfindung eine absolute Löslichkeit besitzen, die etwa das 100- bis 500-fache der wirksamen Konzentration beträgt. Bei Antibiotika, die MHK-Werte (MHK =
10 minimale Hemm-Konzentration) in der Größenordnung von etwa 1 µg/ml besitzen, bedeutet demnach "schwerlöslich" eine Löslichkeit von etwa 100 - 500 mg/l. Bei in geringeren Mengen wirksamen Verbindungen genügt jedoch schon eine Löslichkeit von wenigen Milligramm pro Liter. Da das erfindungsgemäße Pharmakadepot vorzugsweise an dem Ort eingesetzt wird, an dem es wirksam werden soll, und somit keine Verdünnung des Wirkstoff durch Transport im Körper auftritt, können auch Wirkstoffe mit gutem Erfolg eingesetzt werden, die in der Literatur als praktisch unlöslich beschrieben sind.
15
20

Das erfindungsgemäße Pharmakadepot kann in den Körper eingebracht und dort belassen werden, da alle Bestandteile im Körper resorbierbar bzw. abbaubar sind. Vorteilhafterweise braucht das Depot im allgemeinen nur ein einziges
25 Mal appliziert zu werden. Es ist dabei möglich, das Depot dort zu applizieren, wo der Wirkstoff eingreifen soll. Dies ist insbesondere bei der Bekämpfung von lokalen Infekten von Vorteil, da nicht der gesamte Körper z. B. mit Antibiotika überschwemmt wird, sondern nur an den
30 tatsächlich infizierten oder infektionsgefährdeten Stellen eine wirksame Konzentration erzeugt wird.

- Antibiotikahaltige Wirkstoffdepots nach der Erfindung können daher mit Vorteil z. B. zur Infektionsprophylaxe bei verschmutzten ausgedehnten Weichteilwunden oder bei Trümmerzonen offener Knochenbrüche, wie sie beispielsweise bei Unfällen häufig auftreten, eingesetzt werden oder zum Ausfüllen von infizierten Wundhöhlen. Bei der Behandlung von infizierten Knochenhöhlen wird durch das Tricalciumphosphat auch die Knochenneubildung günstig beeinflusst.
- 10 Das erfindungsgemäße Pharmakadepot kann dabei in beliebiger, dem Verwendungszweck angepasster Form, eingesetzt werden z. B. in Form von Tabletten, Kugeln, Zylindern, Stäben, Platten oder auch als Granulat. Durch die einfache und preiswerte Herstellung und die günstigen Freisetzeigenschaften steht damit ein vorteilhaftes neues Pharmakadepot zur Verfügung.

Beispiele:

1. Herstellung von schwerlöslichen Wirkstoffen

Beispiel 1.1

- 20 Eine Lösung von 7,07 g (10 mmol) Gentamycinsulfat in 200 ml Wasser wird bei 20 °C unter Rühren mit einer Lösung von 20,4 g (25 mmol) Hesperidin-5,3'-Diphosphorsäureester-Dinatriumsalz in 600 ml Wasser versetzt. Man rührt noch eine Stunde, saugt das erhaltene Gentamycinhesperidinphosphat ab, wäscht mit
- 25 Wasser nach und trocknet über KOH. Schmelzpunkt 227 - 229 °C (Zersetzung); IR-Spektrum (in KBr): 3410, 2950, 1637, 1572, 1510, 1440 cm⁻¹.

Beispiel 1.2

5 Eine Lösung von 7,07 g Gentamycinsulfat in 200 ml Wasser wird bei 20 °C unter Rühren mit einer Lösung von 10,8 g (25 mmol) Dinatrium-Pamoat in 800 ml Wasser versetzt. Man arbeitet analog Beispiel 1.1 auf und erhält Gentamycinpamoat, Schmelzpunkt 228 - 230 °C (Zersetzung); IR-Spektrum (in KBr): 3430, 3070, 2950, 1635, 1555, 1505, 1450 cm⁻¹.

Beispiel 1.3

10 Eine Lösung von 7,07 g Gentamycinsulfat in 200 ml Wasser wird bei 20 °C unter Rühren mit einer Lösung von 14,4 g (50 mmol) Natrium-Laurylsulfat in 500 ml Wasser versetzt. Man arbeitet analog Beispiel 1.1 auf und erhält Gentamycinlaurylsulfat, Schmelzpunkt 15 190 - 193 °C; IR-Spektrum (in KBr): 3440, 2940, 2865, 1615, 1515, 1462 cm⁻¹.

Beispiel 1.4

20 Eine 500 mg (0,813 mmol) Neomycinbase entsprechende Menge Neomycinsulfat wird in 2 ml Wasser gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 1.99 g (2.44 mmol) Hesperidinphosphorsäurenatriumsalz in 10 ml Wasser gegeben, wobei ein schwerlösliches Salz ausfällt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet i. Vak.; Schmp. 228 - 230° C (Zers.).

25 Beispiel 1.5

Die 1,0 g (1,624 mmol) Paromomycinbase entsprechende Menge Paromomycinsulfat in 5 ml Wasser und 3,3 g (4,06 mmol) Hesperidinphosphorsäurenatriumsalz in 10 ml Wasser gelöst, werden unter Rühren vereinigt.

Das schwerlösliche Salz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet; Schmp. 219 - 222°C (Zers.).

Beispiel 1.6

5 Eine 0,1 g (0,223 mmol) Sisomycinbase entsprechende Menge Sisomycinsulfat in Wasser gelöst (5 Ampullen zu 2 ml) und 0,455 g (0,558 mmol) Hesperidinphosphorsäurenatriumsalz in 5 ml Wasser, werden unter Rühren vereinigt. Nach Absaugen des ausgefallenen Salzes, Waschen mit Wasser und Trocknen, Schmp. 220 - 221° C (Zers.).

10

Beispiel 1.7

Die 0,5 g (0,854 mmol) Amikacinbase entsprechende Menge Amikacinhydrogensulfat in Wasser (5 Ampullen zu 2 ml) wird unter Rühren mit einer Lösung von 1,39 g (1,7 mmol) Hesperidinphosphorsäurenatriumsalz in 10 ml Wasser vereinigt. Das ausgefallene Salz wird dann abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet; Schmp. 226 - 229° C (Zers.).

15

Beispiel 1.8

20 Die 0,1 g (0,214 mmol) Tobramycinbase entsprechende Menge Tobramycinsulfat in 5 ml Wasser und 0,435 g (0,534 mmol) Hesperidinphosphorsäurenatriumsalz in 5 ml Wasser werden unter Rühren vereinigt. Nach Absaugen des ausgefallenen Produktes und Waschen mit Wasser wird i. Vak. getrocknet; Schmp. 228° C (Zers.).

25

Beispiel 1.9.

5 Eine 0,25 g (0,554 mmol) Dibekacinbase entsprechende Menge Dibekacinsulfat in 5 ml Wasser (5 Ampullen zu 1 ml) und 1,13 g (1,384 mmol) Hesperidinphosphorsäurenatriumsalz in 5 ml Wasser werden unter Rühren vereinigt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet; Schmp. 230° C (Zers.).

Beispiel 1.10

10 Man löst 2,44 g (3 mmol) Hesperidinphosphorsäureesternatriumsalz in 20 ml Wasser und versetzt unter Rühren mit einer Lösung von 1,457 g (1 mmol) 2 Streptomycin · 3 Schwefelsäure. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. 15 Vak. getrocknet, Schmp. 212 - 213° C (Zers.).

Beispiel 1.11

20 578 mg (1 mmol) Chlorhexidinhydrochlorid in 100 ml Methanol + 100 ml Wasser gelöst, wird mit 50 ml einer Lösung von 814 mg (1 mmol) Hesperidinphosphorsäureesternatriumsalz in Wasser versetzt, das ausgefallene Salz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet; Schmp. 210 - 212° C (Zers.).

2. Herstellung von Pharmakadepots

Beispiel 2.1

25 3,0 g Gentamycinlaurylsulfat und 3,0 g penta-Calciumhydroxidtriphosphat werden innig gemischt

und mit einer Tablettenpresse bei Raumtemperatur und einem Preßdruck von etwa 100 bar zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.2

5 3,0 g Gentamycinhesperidinphosphat, 3,0 g penta-Calciumhydroxidtriphosphat und 300 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und in einer Tablettenpresse bei Raumtemperatur und einem Preßdruck von etwa 100 bar zu Tabletten gepreßt.

10 Beispiel 2.3

3,0 g Gentamycinpamoat, 3,0 g penta-Calciumhydroxidtriphosphat und 1 g Proteinpulver werden innig gemischt und mit einer Tablettenpresse unter Erwärmung auf etwa 80 °C bei einem Preßdruck von etwa 100 bar zu Tabletten gepreßt.

15

Beispiel 2.4

5,0 g Gentamycinhesperidinphosphat (19 % Gehalt an Gentamycinbase), 5,0 g penta-Calciumhydroxidtriphosphat, 500 mg Calciumsulfat und 78,2 mg Gentamycinsulfat (entsprechend 47,5 mg Gentamycinbase) werden innig gemischt, gesiebt und bei 100 bar zu Tabletten verpreßt.

20

Das Depot enthält 5 % freies Gentamycin, bezogen auf den Gesamtgentamycingehalt. Depots mit 10 bzw. 20 % freiem Gentamycin werden analog mit entsprechend größeren Mengen Gentamycinsulfat hergestellt.

25

Beispiel 2.5

5 50 g Indomethacin, 50 g Calciumhydroxidtriphosphat und 5 g Calciumsulfat werden innig gemischt und bei Raumtemperatur und einem Druck von etwa 100 bar zu Tabletten gepreßt. Gegenüber freiem Indomethacin wird eine deutlich retardierte Freisetzung beobachtet.

Beispiel 2.6

10 50 g Methotrexat, 50 g Calciumhydroxidtriphosphat und 5 g Calciumsulfat werden innig gemischt und bei Raumtemperatur und einem Druck von etwa 100 bar zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.7

15 5 g Neomycin B-Hesperidinphosphat, 5 g Pentacalciumhydroxidtriphosphat und 500 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und bei einem Druck von etwa 100 bar bei Raumtemperatur zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.8

20 5 g Paromomycin-Hesperidinphosphat, 5 g Pentacalciumhydroxidtriphosphat und 500 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und bei einem Druck von etwa 100 bar bei Raumtemperatur zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.9

25 5 g Sisomycin-Hesperidinphosphat, 5 g Pentacalciumhydroxidtriphosphat und 500 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und bei einem Druck von etwa 100 bar bei Raumtemperatur zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.10

5 5 g Amikacin-Hesperidinphosphat, 5 g Pentacalciumhydroxidtriphosphat und 500 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und bei einem Druck von etwa 100 bar bei Raumtemperatur zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.11

10 5 g Tobramycin-Hesperidinphosphat, 5 g Pentacalciumhydroxidtriphosphat und 500 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und bei einem Druck von etwa 100 bar bei Raumtemperatur zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.12

15 5 g Dibekacin-Hesperidinphosphat, 5 g Pentacalciumhydroxidtriphosphat und 500 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und bei einem Druck von etwa 100 bar bei Raumtemperatur zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.13

20 5 g Streptomycin-Hesperidinphosphat, 5 g Pentacalciumhydroxidtriphosphat und 500 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und bei einem Druck von etwa 100 bar bei Raumtemperatur zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 2.14

25 5 g Chlorhexidin-Hesperidinphosphat, 5 g Pentacalciumhydroxidtriphosphat und 500 mg Calciumsulfat werden innig gemischt und bei einem Druck von etwa 100 bar bei Raumtemperatur zu Tabletten gepreßt.

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
Darmstadt

Patentansprüche

1. Implantierbares und im Körper resorbierbares
Pharmakadepot auf der Basis von Tricalciumphosphat,
dadurch gekennzeichnet, daß pulverförmiges Tri-
calciumphosphat mit dem Wirkstoff und gegebenen-
falls einem Bindemittel verpreßt ist.
2. Pharmakadepot nach Anspruch 1, dadurch gekennzeich-
net, daß ein schwerlöslicher Wirkstoff enthalten ist.
3. Pharmakadepot nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß als Wirkstoff ein Aminoglykosidantibio-
tikum in Form eines schwer wasserlöslichen Salzes
enthalten ist.
4. Pharmakadepot nach Anspruch 3, dadurch gekennzeich-
net, daß Gentamycin in Form eines schwer löslichen
Salzes enthalten ist.
5. Verfahren zur Herstellung eines implantierbaren und
im Körper resorbierbaren Pharmakadepots auf der
Basis von Tricalciumphosphat, dadurch gekennzeich-

net, daß pulverförmiges Tricalciumphosphat mit dem Wirkstoff und gegebenenfalls einem Bindemittel verpreßt wird.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,
daß Tricalciumphosphat mit einer Teilchengröße von
0,5 bis 50 μ m mit 0,2 - 20 Gew.% des Wirkstoffs und
gegebenenfalls 1 - 20 Gew.% eines Bindemittels ver-
mischt wird und bei einer Temperatur von Raumtem-
peratur bis etwa 200 °C und einem Druck von etwa
10 5 - 1200 bar verpreßt wird.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0087662
Nummer der Anmeldung

EP 83 10 1370

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. *)
D, Y	EP-A-0 003 979 (BATTELLE) * Ansprüche 1,8; Seite 3, Zeilen 6-26 *	1,5,6	A 61 K 9/22 A 61 F 1/00 A 61 L 17/00 //
Y	--- EP-A-0 016 906 (MERCK) * Seite 6, Zeilen 5-26; Seite 18, Zeilen 10-18; Seite 20, Beispiel 4 *	1,5,6	
D, A	--- FR-A-2 438 479 (MERCK)		
P	--- EP-A-0 058 867 (MUNDIPHARMA) * Ansprüche 1,9 *	1	
P	--- EP-A-0 061 108 (MUNDIPHARMA) * Ansprüche 1,13 *	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. *)
			A 61 K 9/22 A 61 F 1/00 A 61 L 17/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 08-06-1983	Prüfer PELTRE CHR.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			